

出國報告（出國類別：其他）

赴美出席第四屆神經退化疾病藥物開發研討會及參訪耶魯大學正子中心公差報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：廖美秀

派赴國家：美國

出國期間：97年10月4日~97年10月12日

報告日期：97年11月12日



## 摘要

本次公差由同位素應用組副研究員廖美秀奉派參加，其主要目的有二：(1) 參訪美國耶魯大學 PET Center，並與 Dr. Ding Yu-Shin 洽談未來雙方於腦神經造影藥物之可能合作議題，建立未來合作管道。(2) 參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會 (Neurodegenerative Diseases Drug Discovery Conference)，學習及搜集國外神經退化疾病藥物開發之最新趨勢，以作為本所於腦神經退化疾病造影藥物研發方向之參考。期程自 97 年 10 月 4 日至 97 年 10 月 12 日，共 9 天。

公差行程首先係參訪美國耶魯大學 PET Center，並與 Dr. Ding Yu-Shin 及 Dr. Nabeel Nabulsi 洽談，除了實際瞭解該 PET Center 之基礎設施及研究現況外，也希望能進一步建立雙方合作或派員訓練實習之關係；該 PET Center 在腦神經受體造影之研究成果相當傑出，Dr. Ding Yu-Shin 對於與本所建立合作關係具有相當高的興趣，本所初期應可透過諮詢或顧問的方式來建立雙方更密切的合作關係。

在參訪耶魯大學 PET Center 之後，於 97 年 10 月 9~10 日參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會，該研討會今年於美國費城召開，與會人員包括有學術界及產業界與神經退化疾病藥物開發相關之研究人員，研討主題包括阿茲海默氏症的致病基因研究、致病機制、預防（延緩惡化）、診斷及治療策略等等。

本次公差，收穫頗豐，在第四屆神經退化疾病藥物開發研討會上，除了直接學習及搜集到神經退化疾病藥物開發現況及趨勢，對未來本所在腦神經退化疾病造影藥物之相關計畫規劃及研發方向皆能有所助益；另外美國耶魯大學 Dr. Ding Yu-Shin 對於與本所初期透過諮詢或顧問的方式來建立雙方更密切的合作關係，也表示具有高度的興趣。

# 目 次

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	1
二、過 程 . . . . .	2
三、心 得 . . . . .	3
四、建 議 事 項 . . . . .	22
五、附 錄 . . . . .	23

附錄一、第四屆神經退化疾病藥物開發研討會議程表

## 一、目的

本次公差目的有二：

- (1) 參訪美國耶魯大學 PET Center，並與 Dr. Ding Yu-Shin 洽談未來雙方於腦神經造影藥物之可能合作議題，建立未來合作管道。該 PET Center 在腦神經受體造影之研究成果相當傑出，故除了實際瞭解該 PET Center 之基礎設施及研究現況外，也希望能進一步建立雙方合作或派員訓練實習之關係，以對本所未來在於腦神經退化疾病造影藥物之相關計畫規劃及研發方向能有所助益。
- (2) 於 97 年 10 月 9~10 日參加於美國費城召開之第四屆神經退化疾病藥物開發研討會（ Neurodegenerative Diseases Drug Discovery Conference），學習及搜集國外神經退化疾病藥物開發及研究之最新趨勢，以作為本所於腦神經退化疾病造影藥物研發方向之參考。

## 二、過程

月	日	星期	地點	工作紀要
10	4	六	紐約	去程：台北至紐約
	5	日	紐黑文	去程：紐約至紐黑文（New Haven）
	6	一	紐黑文	參訪美國耶魯大學（Yale University） PET Center
	7	二	紐黑文	整理參訪及會議資料
	8	三	費城	旅程：紐黑文至費城（Philadelphia）
	9	四	費城	參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會，於美國賓州費城 The Westin Philadelphia 舉行。
	10	五	費城	參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會，於美國賓州費城 The Westin Philadelphia 舉行。
	11	六	舊金山	返程：費城至舊金山
	12	日	台北	返程：舊金山至台北

### 三、心得

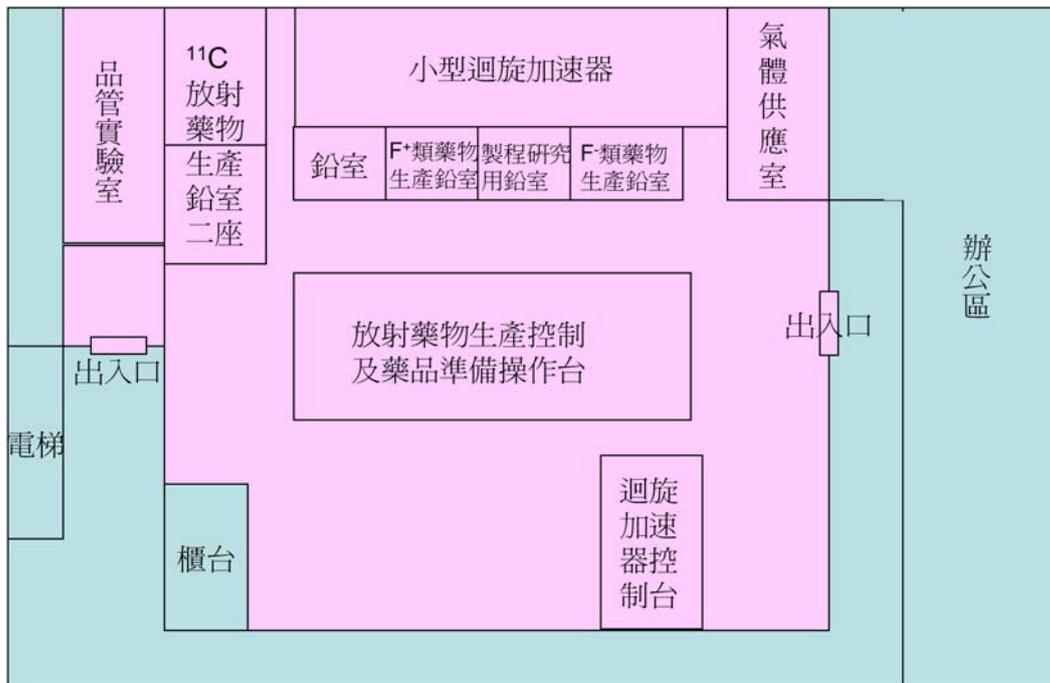
將本次公差按行程分成二大部份，說明如下：

#### (一) 參訪美國耶魯大學 PET Center

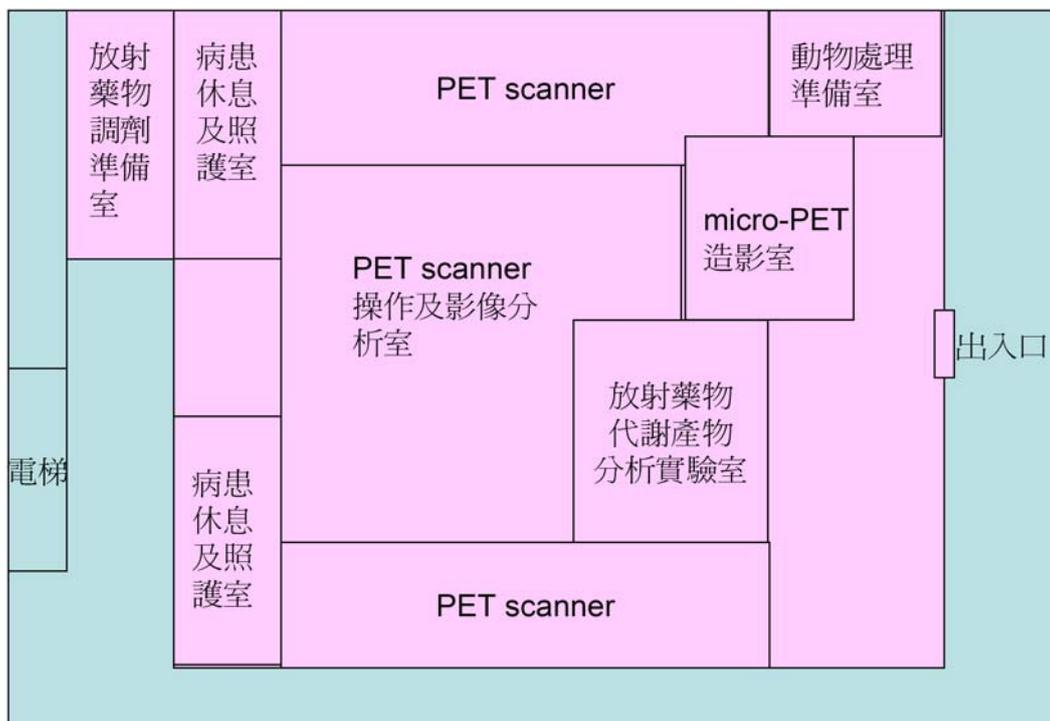
耶魯大學 PET Center 位於耶魯大學新校區的醫學院區內，座落在 Yale-Hew Haven Hospital 及 Yale Physicians Building 之間，為一含地下一樓的二層樓建築，人員進出大門係以刷卡管制，整個 PET Center 及其相關設施係於三年前建立完成；一樓空間區隔為辦公區及實驗區，實驗區即為放射性操作區域，人員進入時必須再刷卡並且穿實驗衣及佩帶輻射劑量計進行管制，內部配置包含一台 baby cyclotron (GE) 及其氣體供應室、放射藥物生產鉛室及其設施、放射藥物品質管制分析及其設施；而二樓則全部皆為實驗區，配置有放射藥物調劑準備室、病患休息及照護室、二台 PET scanner 及其操作室、一台 micro-PET scanner (Siemens) 及放射藥物代謝產物分析實驗室及其設施。耶魯大學 PET Center 及其空間配置圖詳如圖一。



(A) 耶魯大學 PET Center



(B) 耶魯大學 PET Center 一樓配置圖



(C) 耶魯大學 PET Center 二樓配置圖

圖一、耶魯大學 PET Center (A) 及其空間配置圖 (B, C)

參訪當天 PET Center Co-director – Dr. Ding Yu-Shin 親自帶領職首先簡要介紹 PET Center 的工作環境、人員及其任務，包括負責製程研究之放

射化學博士 Dr. Nabeel Nabulsi、負責小型迴旋加速器之顧問 Dr. David Smith、負責放射藥物合成製備之 Ms. Soheila Williams、負責放射藥物品管分析之 Ms. Rachel Hull 及負責放射藥物代謝產物分析之生物化學博士 Dr. Shufei Lin。該 PET Center 之組織架構包括有迴旋加速器、放射藥物合成、放射藥物品管、影像及代謝產物分析等部門，人員編制分別為 4, 7, 4, 7 及 2 人，合計共有 24 位工作人員，任務為製造符合美國衛生法規之正子放射藥物（以 C-11 及 F-18 標誌之正子放射藥物為主）及向美國衛生主管機關申請臨床試驗核准，並與 New Haven 當地及附近多家醫院皆簽署有臨床試驗合作案，由各家醫院將病患轉介至該 PET Center 進行各項臨床研究，故該 PET Center 也配屬有專職醫師及護理人員，自己直接照護由各家醫院轉來的病患。而所有的放射藥物產製及臨床造影研究也皆必須遵守 GMP 及 GCP 等相關法規，保存相關文件，並不定期接受衛生主管機關稽核。

該 PET Center 目前主要產製各項 C-11 標誌之正子放射藥物供臨床研究，包括 C-11-raclopride (D2 receptor 造影用)、C-11-PIB ( $\beta$ -amyloid 造影用)、C-11-DASB (serotonin transports 造影用)、C-11-PHNO (D3 receptor 造影用) 等等，皆以腦中樞神經系統診斷用核醫藥物為主；由於 C-11 半衰期只有 20 分鐘，而每天排定須進行造影之病患約 3~4 人次，故整個製程自迴旋加速器照射→放射藥物合成製備及純化→放射藥物品管分析皆須緊密相連且迅速確實，以確保放射藥物的產出能如期如量的供應臨床研究所需；而為能確保此製程的穩定性，該 PET Center 於每週的週一不會排定病患造影，而是進行整個製程的確效工作，每週試產一項放射藥物，按實際流程產製並於產製過程中確認設施、管路、人員操作及各項銜接工作是否正常運作，而當天所產製之放射藥物則用來進行動物實驗，大部份是使用猴子 (monkey) 或狒狒 (baboon) 進行造影研究，只有少部份會使用大白鼠 (rat)。

職參訪當天即為週一，當天係進行 C-11-raclopride 試產，先跟隨負責放射藥物合成製備之 Ms. Soheila Williams 見習自各項試劑製備至以 GE TracerLab FX 自動合成盒產製之流程，Ms. Soheila 表示每批次產製約須耗費 1 小時，整個產製必須以檢驗合格之 GMP 原物料及按製造標準操作程序書逐一進行及記錄。試產前，Ms. Soheila 先介紹該 PET Center 之小型迴旋加速器及其氣體供應室與氣體規格（如圖二）。



(A) 小型迴旋加速器



(B) 迴旋加速器之氣體供應室與氣體規格

圖二、小型迴旋加速器 (A) 及其氣體供應室與氣體規格 (B)

之後，再介紹各個鉛室的配置及其功能，該 PET Center 共有 6 個鉛室，依據產製規模、藥物及功能來區隔，M1 及 M2 鉛室主要用來產製 C-11 放射藥物，鉛室內放置有 GE TracerLab FXc 自動合成盒（如圖三），不同的

C-11 放射藥物皆係使用同一套設施，但不會用來產製 F-18 放射藥物，意即一台自動合成盒只產製同一種類放射性同位素標誌藥物，而不同種類放射性同位素標誌之藥物則使用不同的自動合成盒；F1~F4 則用來產製 F<sup>-</sup>放射藥物、F<sup>+</sup>放射藥物（如 F-18-FDG）及製程研究用，鉛室內之清淨度皆為 Class 100。Dr. Nabeel Nabulsi 並實際模擬說明目前所進行之多巴胺第三型受體造影藥物 C-11-PHNO 製程研究之測試狀況。



圖三、C-11 放射藥物產製鉛室及 GE TracerLab FXc 自動合成盒

接著跟隨負責放射藥物品管分析之 Ms. Rachel Hull 見習品管分析之設施及項目，品管主要設備包括有小型無菌層流操作枱、放射液相層析/質譜儀、氣相層析儀及放射活度計量儀等等（如圖四），所進行之分析項目包括放射活度計測（確認核種半衰期及劑量）、溶液澄明度、酸鹼值、放射化學純度、熱原試驗、無菌濾膜完整性測試等等；無菌層流操作枱內的粒子數需每月量測，液相層析儀則需每半年以標準品進行標準曲線校正工作，以確保品管分析數據之可靠度，確實作好藥物品質的把關。而臨床試驗用藥品也必須按法規規定留存樣品至少 2 年，其放射性廢料則在貯存 24 小時經量測確認無放射活性後，即可依一般生活廢棄物方式處理。整個 PET Center 皆必須接受耶魯大學 Human Investigation Committee (HIC) 及美國政府 Nuclear Regulatory Commission (NRC) 的稽核，頻率大約為二

年一次，後續則會按每次稽核結果來延長或縮短稽核頻率，管理完善者則可能三年查核一次。



(A) 小型無菌層流操作枱



(B) 放射液相層析/質譜儀

圖四、品管設備：小型無菌層流操作枱 (A)；放射液相層析/質譜儀 (B)

之後跟隨負責放射藥物代謝產物分析之生物化學博士 Dr. Shufei Lin (林淑妃) 見習代謝產物分析實驗室之設施及項目，主要設備包括有加馬計數儀、冷凍離心機及放射液相層析儀等等 (如圖五)，該實驗室之主要任務為以離心及溶劑 (如 Acetonitrile 或 Methanol 等) 萃取方式前處理病患或動物血液樣品後，以放射液相層析儀進行分析，以瞭解及掌握各項新放射藥物於體內可能產生的代謝產物。該實驗室並已建立及採用 Johns Hopkins 醫學院 Dr. John Hilton 發明之 Column-Switch HPLC Method，此法之特點除了可將大體積的血清 (2 mL) 直接注入放射液相層析儀中 (一般方法只能注射 50  $\mu$ L) 進行分析，且其靈敏度高，相當具有優勢。



(A) 代謝產物分析實驗室



(B) Column-Switch 放射液相層析儀

圖五、代謝產物分析實驗室 (A)；Column-Switch 放射液相層析儀 (B)

最後則於其影像部門參觀，該 PET Center 擁有二台 PET scanner 及一台 micro-PET (Siemens)，病患或大型動物係使用 PET scanner (如圖六)，而小型動物則使用 micro-PET 進行造影；職參訪時正以 micro-PET 進行 C-11-raclopride 之猴子造影實驗中。



圖六、PET scanner

在結束該 PET Center 各部門見習後，與 Dr. Ding Yu-Shin 洽談未來雙方於腦神經造影藥物之可能合作議題及模式，並向 Dr. Ding 請教本所目前擬投入研發之  $\alpha 7$  尼古丁乙醯膽鹼受體 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 造影藥物 – GTS-21 及其衍生物之可行性，Dr. Ding 表示依其過去的經驗 GTS-21 可用來作為探討藥物動力學之放射藥物，但卻不適合用來作為放射造影藥物，建議本所應再另行篩選其他適合之化合物。另 Dr. Ding 對於與本所建立合作關係具有相當高的興趣，本所初期應可設法透過諮詢或顧問的方式來建立雙方更密切的合作關係。

## (二) 參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會紀要

第四屆神經退化疾病藥物開發研討會 ( Neurodegenerative Diseases Drug Discovery Conference )於 97 年 10 月 9~10 日在美國費城的 The Westin Philadelphia 舉行。與會人員包括有學術界及產業界與神經退化疾病藥物開發相關之研究人員，研討主題的重點包括阿茲海默氏症的致病基因研究、致病機制、預防 ( 延緩惡化 ) 、診斷及治療策略等等，議程表如附錄一。主要講題及重點詳如下列：

1. Genetic Basis for a New Susceptibility Locus and Drug Target for Alzheimer's Disease
2. Preventing Progression in Alzheimer's Disease: Do We Have What it Takes?
3. Aberrant Phosphorylation as a Pathogenic Mechanism and Drug Target in Alzheimer's Disease
4. Lipoxygenases as Novel Enzymatic Pathways in AD Pathogenesis
5. Selective Targeting of A $\beta$ 42 with Small Molecules and A $\beta$ Amyloid with Recombinant Antibodies as Potential Therapies for Alzheimer's Disease
6. Therapeutic Strategies for Improving Synaptic Function in Alzheimer's Disease
7. Disease Modifying Therapies for Parkinson's Disease: Which Animal Models, When and Why?
8. Preclinical Imaging in Alzheimer's Disease Models: Promise and Challenges
9. TRANSIL Brain Absorption: A Novel Hybrid Model for Predicting CNS Penetration
10. Cognition Enhancers & Disease Modifiers for Alzheimer's Disease - Three Promising Approaches and their Current Status
11. 3' Substituted Indolones and 1, 4- Benzoxazines as Novel Neuroprotective Drugs
12. The Value of Automated Cognitive Testing in Developing Treatments for Neurodegenerative Diseases
13. Targeted Drug Delivery to the CNS: To the Brain and Beyond!

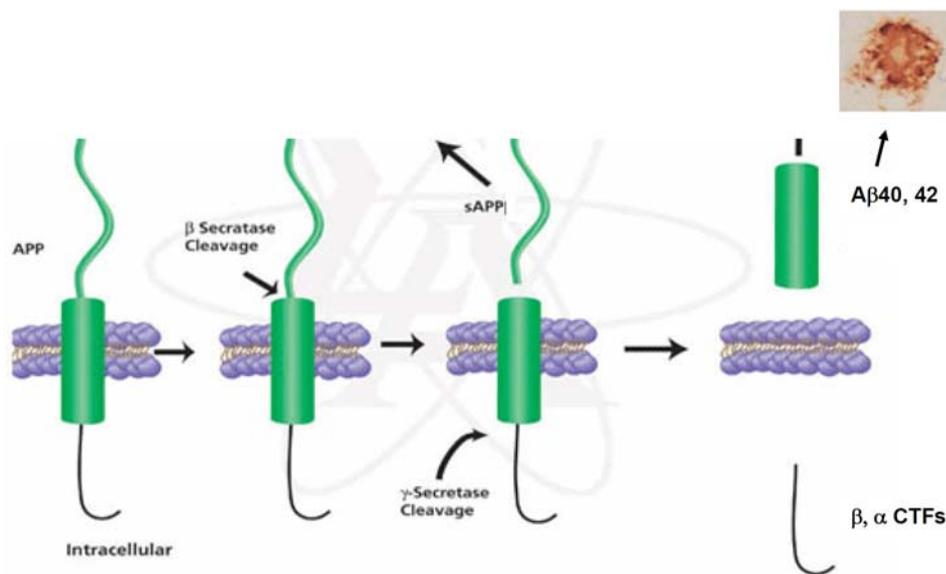
14. Cell Therapy for Neurorestoration Following Stroke
15. Regulation of Gamma-Secretase
16. Tau Target Identification and Validation Efforts for Treatment of Alzheimer's Disease

隨著世界人口結構的老化，有關神經退化疾病逐漸受到重視，而其中阿茲海默氏症（Alzheimer's Disease）更是一個影響層面最廣的疾病，因而受到世界各國許多學者的重視進而投入其致病機轉、診斷方法及治療藥物的研發工作，研究方向包括有：（1）阿茲海默氏症的致病機轉；（2）阿茲海默氏症的生物標記（biomarker）；（3）amyloid- $\beta$  胜肽之代謝及其神經毒性等等。

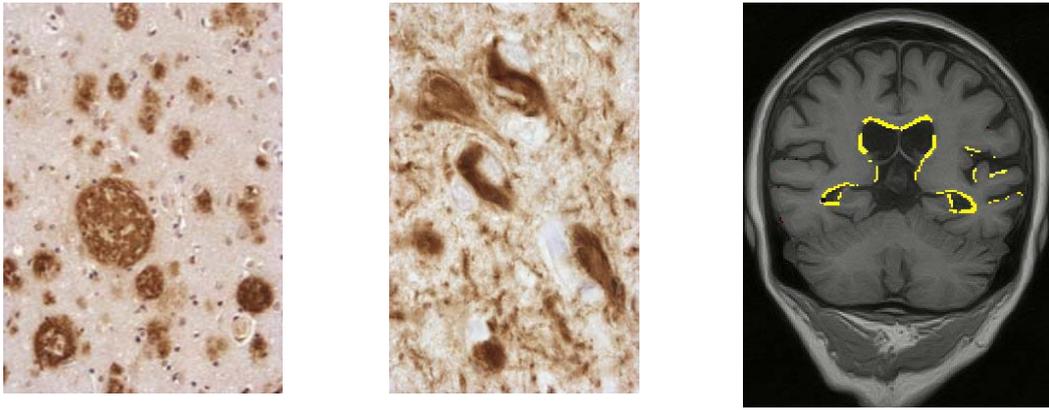
根據文獻報導，在 2000 年美國有 450 萬的阿茲海默氏症患者，約占美國 65 歲以上老年人口的 11.7%，預估在 2050 年美國病患人數會增加 3 倍至 1,320 萬人；而台灣目前 65 歲以上老年人口已超過總人口數的 9%，約有 207 萬人，若按台灣痴呆症患者盛行率 2~4%，而其中有 50% 為阿茲海默氏症患者的統計數據來推估，全台灣阿茲海默氏症患者至少有 2.07~4.14 萬人；目前全世界估計則約有 2,000 萬名病患，而且病患數目正隨著全球人口結構的老化而急速攀升。阿茲海默氏症的主要症狀之一為患者會逐漸喪失記憶力，首先最常被注意到的症狀，往往是患者無法記住人名，東西放錯位置，經常重覆相同的話，無法操作熟悉的事務，並且會出現語言問題、人格特質的改變及時間及空間定向力異常等等。當症狀愈來愈嚴重時，患者就愈需要照護，因此對於患者家庭造成很大的負擔，由此可見阿茲海默氏症對於個人及社會經濟的影響甚鉅。

阿茲海默氏症真正的致病機轉至今仍不是非常清楚，但目前最廣被接受的致病機轉為 amyloid- $\beta$  胜肽於腦中的蓄積而造成腦神經細胞死亡，其理論與一個位於 chromosome 21 基因上含有 770 個胺基酸的 Amyloid Precursor Protein（APP）有關，APP 係一鑲嵌在神經細胞的細胞膜上的蛋白，但它有一部份會伸出細胞膜外側，當位於細胞膜外側的那部份，受到

$\alpha$ -secretase 和  $\gamma$ -secretase 切斷時，則會產生較短的片斷，較容易在腦內分解，但若是由  $\beta$ -secretase 和  $\gamma$ -secretase 切斷時，則會產生 40 或 42 個胺基酸的片斷，稱之為  $A\beta_{40}$  或  $A\beta_{42}$ ，如圖七；其中的  $A\beta_{42}$  較  $A\beta_{40}$  不容易被分解而聚集，當其聚集數量不多時，會被腦內的小神經膠質細胞（microglia）吞噬而加以清除，但若聚集數量太多時，小神經膠質細胞無法將之清除，則會形成 amyloid plaques（類澱粉斑），且會不斷釋放自由基，造成氧化性傷害。其主要的病理特徵包括：（1）大腦皮質腦細胞外堆積許多呈纖維狀的 amyloid- $\beta$  胜肽；（2）神經細胞內聚集過度磷酸化 tau 蛋白所形成之神經纖維纏結（neurofibrillary tangles）；（3）大腦皮質的萎縮，如圖八。



圖七、Amyloid Precursor Protein (APP) 及 amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) 產生的示意圖



(A) amyloid- $\beta$  沈積      (B) 神經纖維纏結      (C) 大腦皮質萎縮

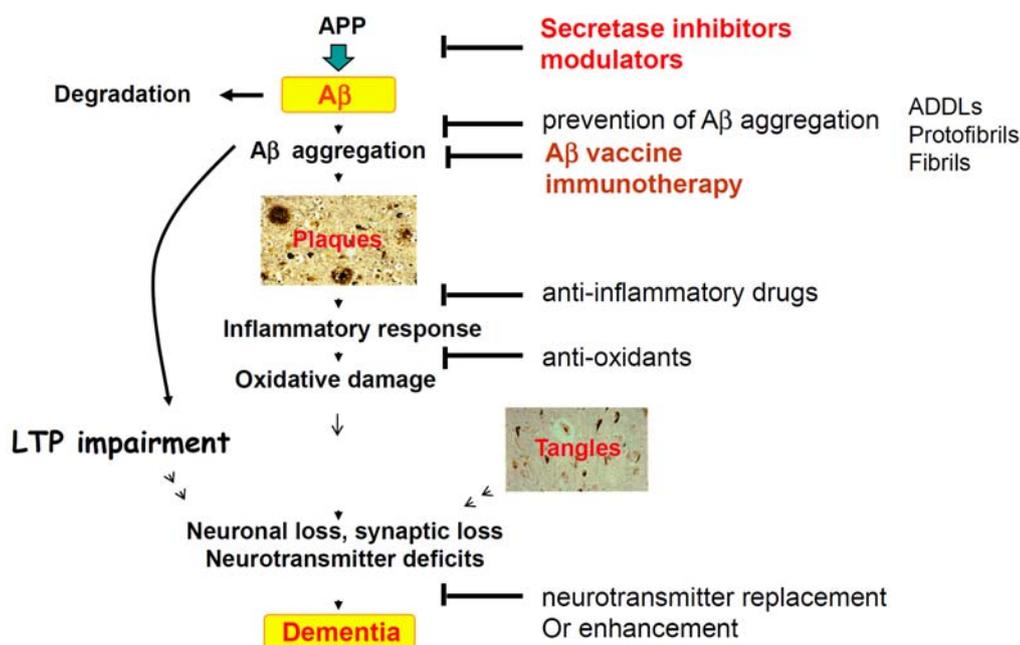
圖八、阿茲海默氏症主要的病理特徵 (A) amyloid- $\beta$  沈積；(B) 神經纖維纏結 (neurofibrillary tangles)；(C) 大腦皮質萎縮

阿茲海默氏症主要分成好發於 65 歲以上老人的偶發性阿茲海默氏症及少部份家庭遺傳的早發性阿茲海默氏症（通常為 40~60 歲），而早發性患者最主要是  $\beta$ -amyloid Precursor Protein (APP), presenilin-1 (PS1) 及 presenilin-2 (PS2) 此三個基因的突變所引起，偶發性阿茲海默氏症的致病危險因子則包括有 apoE 對偶基因 (apolipoprotein E alleles)、頭部創傷、高血壓、糖尿病及飲食因素等等。氧化性壓力及體內鈣離子濃度恒定也被認為與神經細胞的失能及死亡有關，而老化及 amyloid- $\beta$  的蓄積則被認為是促進神經細胞失能及死亡的主要原因。

在研究中發現阿茲海默氏症的致病原因除了老化的因素之外，apoE 對偶基因的存在是第二大重要的病因，在 50% 的阿茲海默氏症患者扮演重要角色。apoE 是一個血膽固醇轉運分子 (plasma cholesterol transport molecule)，由位於 chromosome 19q13.2 上的基因所製造，其位於中樞神經的 mRNA 濃度僅次於肝臟，而此中樞神經的 apoE 主要係由星狀細胞 (astrocytes)，小神經膠質細胞 (microglia) 及神經元 (neurons) 所合成。apoE 有三個主要對偶基因，分別為  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  及  $\epsilon 4$ ，每人有一組對偶基因，故會有 6 種可能的組合，而其中 apoE4 容易造成 amyloid- $\beta$  聚集成纖維狀，

使得清除不易，且對於動脈粥狀硬化（atherosclerosis）、中風（stroke）、延長頭部受傷的復原及增加腦內出血的死亡率皆已被認為是一個危險因子。另由於在阿茲海默氏症的神經病理學特徵發現神經纖維纏結 (neurofibrillary tangles) 係因 tau 蛋白過度磷酸化所形成，故 tau 蛋白磷酸化的分子傳遞訊息也是研究方向之一。

但因為阿茲海默氏症詳細病因仍不清楚，故目前還沒有可用來治癒的藥物，但已有改善病患認知功能，並延緩疾病惡化的藥物可使用。由於市場商機相當龐大，所以世界各大知名藥廠（如 Roche, Novartis, Pfizer, Johnson & Johnson 等等）皆積極投入阿茲海默氏症各項新藥的研發，有許多新藥的臨床試驗分別正在世界各地進行，競爭非常激烈；各相關治療的研究仍依據目前廣為人知的 amyloid- $\beta$  cascade 為主，去阻斷或延遲各階段的進行，如圖九。研發中的新藥以抑制 amyloid- $\beta$  胜肽產生或聚集的藥物和疫苗，以及阻止 tau 蛋白過度磷酸化而減少神經纖維纏結的藥物為兩大主流。



圖九、amyloid- $\beta$  cascade 及阿茲海默氏症治療策略

大會當中 Merck Research Laboratories 的 Dr. William Z. Potter 簡介了美國 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 這個組織的任務及現況，該組織成立的目的係爲了發展改善阿茲海默氏症的方法及治療，進而有效的治療及預防，爲了達成此目標該組織在 2004 年起進行一個大規模的臨床試驗，預計要在 5 年內完成 200 例正常健康老人、400 例 Mild Cognitive Impairment (MCI) 患者及 200 例阿茲海默氏症患者，共 800 例的人體臨床試驗，預估投入經費每年 1,200 萬美金，5 年共 6,000 萬美金以上，其中 4,000 萬美金由 National Institutes of Health (NIH) 提供，另外的 2,000 萬美金則由各大藥廠及阿茲海默氏症協會 (Alzheimer's Association) 等支援；其核心技術爲利用 MRI 進行腦部結構性造影、F-18-FDG/PET 進行腦部功能性造影及血液、腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的生化分析等，由 58 家醫院同時收案進行，目前係預計 2010 年夏天能完成所有試驗數據之分析，未來可做爲一重要資料庫供治療設計之參考。而 Abbott Laboratories 的 Dr. Feng Luo 也整理說明了歐洲、日本及澳洲等先進國家的 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 組織目前正在進行之人體臨床試驗，如表一，由列表中顯示美國、歐洲、日本及澳洲分別將完成 800、870、1,000 及 600 例，合計共 3,270 人次的大規模人體臨床試驗，可見得世界各先進國家對於阿茲海默氏症的重視。

表一、世界各先進國家的 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 組織進行之臨床試驗明細表

	AD	MCI	HC	Total
US-ADNI	200	400	200	800
E-ADNI	250	420	200	870
AIBL	200	200	600	1000
J-ADNI	150	300	150	600
Total				3,270

US-ADNI : US Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

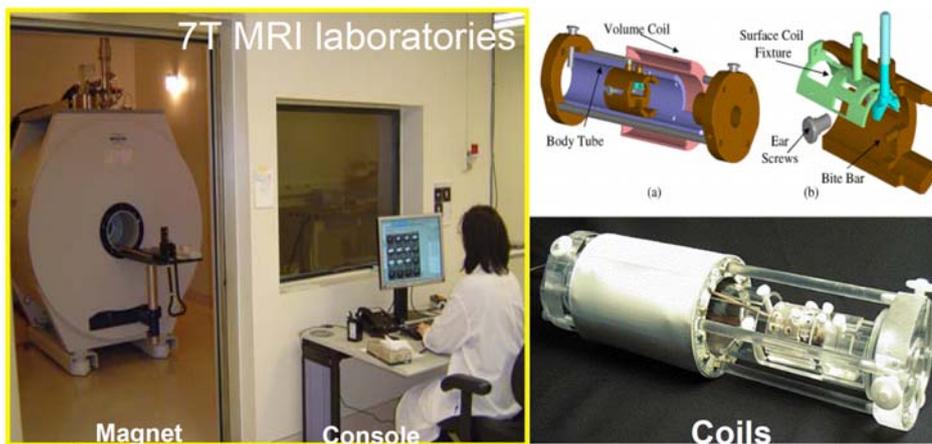
E-ADNI : European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative  
AIBL : Australian Imaging Biomarker and Lifestyle Flagship Study of Ageing  
J-ADNI : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative  
AD : Alzheimer's Disease  
MCI : Mild Cognitive Impairment  
HC : Healthy controls

大會當中 Abbott Laboratories 的 Dr. Feng Luo 針對臨床前造影應用於阿茲海默氏症研究的希望與挑戰做說明，Dr. Feng Luo 認為發展一非侵襲性的體內造影技術可直接影響整個新藥開發計畫，由臨床前的階段轉譯到臨床階段，可使開發期程有效縮短，但阿茲海默氏症臨床前試驗的挑戰是利用阿茲海默氏症小鼠或大鼠動物模式來進行相關試驗時，其大腦體積與人腦相比差距甚大，以非侵襲性的體內造影技術來進行研究時，其大腦體積及造影儀器靈敏度等因素皆會造成影像訊號擷取的瓶頸，而且阿茲海默氏症小鼠或大鼠動物模式的取得及選擇即亦為一個重要課題，表二所列為目前被報導使用之阿茲海默氏症動物模式。Dr. Feng Luo 使用功能性核磁共振攝影儀 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 以小鼠進行試驗，如圖十，其主要目的係希望能早期偵測到腦血管功能的改變，以能做為早期偵測阿茲海默症的指標及評估新藥的治療效果。Dr. Feng Luo 分別將小鼠投與 0.01 mg 及 0.1 mg 的 A $\beta$ 1-40 peptide 及 A $\beta$ 40-1 reverse peptide，再以功能性核磁共振攝影儀進行腦血管造影，計算其腦血管改變的百分比，結果發現以功能性核磁共振攝影儀可看到腦部不同區域的腦血管改變差異，如圖十一及圖十二。

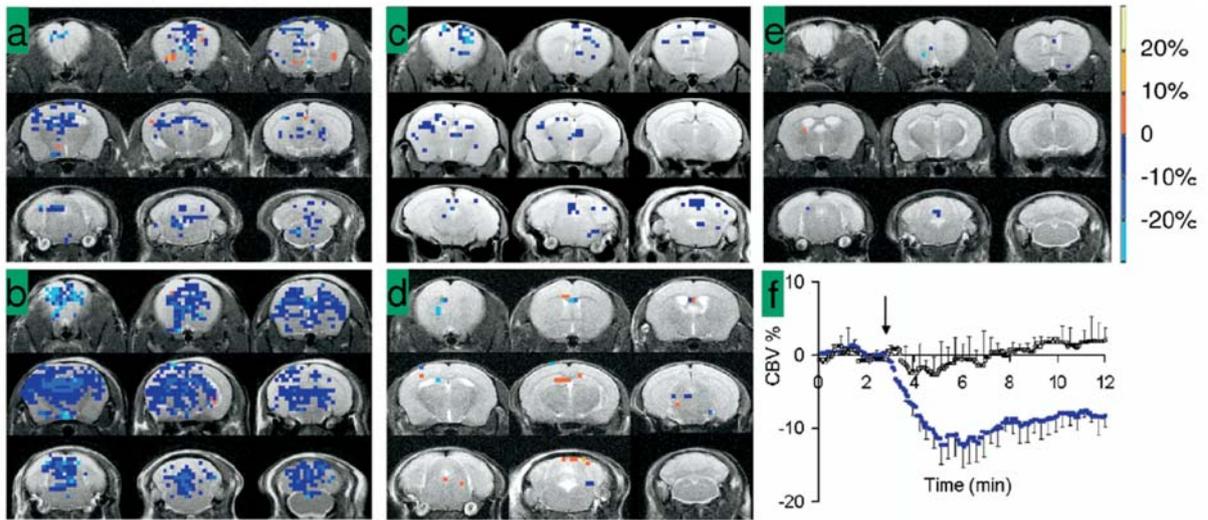
表二、阿茲海默氏症動物模式

Name	Gene(s) Overexpressed	Promoter	Neuropathology Plaques	P-tau	NFT	Cell Loss	Memory Deficits	Age of Onset (of Pathology)
PDAPP mice	APP minigene, V717F mutation	<i>PDGFβ</i>	Yes	Yes	No	No	Yes	6–8 months
Tg2576 mice	APP Swe cDNA (695)	Hamster <i>PrP</i>	Yes	Yes	No	No	Yes	9–11 Months
APP23 mice	APP Swe cDNA (751)	Murine <i>Thy1</i>	Yes	Yes	No	Yes (CA1)	Yes	6 Months
TgCRND8 mice	APP cDNA Swe and V717F mutations	Syrian hamster <i>PrP</i>	Yes	nr	No	nr	Yes	3 Months
APP <sup>Swe</sup> TgC3-3 mice	APP cDNA (695) Swe	Murine <i>PrP</i>	Yes	nr	nr	nr	nr	18 Months
PSAPP mice	Tg2576 and PS1 M146L	Hamster <i>PrP</i> , <i>PDGFβ</i>	Yes	Yes	nr	Minor	Yes	6 Months
Tg478/1116/11587 rat	APP Swe, APP Swe and V717F, PS1, M146V	Rat <i>synapsin 1</i> , <i>PDGFβ</i> , Rat <i>synapsin 1</i>	Yes	nr	nr	nr	nr	9 Months
ALZ7 mice	4R tau	Human <i>Thy1</i>	No	Yes	No	No	nr	-
ALZ17 mice	4R tau	Murine <i>Thy1</i>	No	Yes	No	No	nr	-
7TauTg mice	3R tau	Murine <i>PrP</i>	No	Yes	Yes	nr	nr	18–20 Months
JNPL3 mice	4R tau P301L	Murine <i>PrP</i>	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5 Months
pR5 mice	4R tau P301L	Murine <i>Thy1</i>	No	Yes	Yes	Yes	nr	8 Months
TAPP mice	Tg2576x JNPL3	Hamster <i>PrP</i> , Murine <i>PrP</i>	Yes	Yes	Yes	nr	nr	6 Months
3xTg-AD	APP (Swe), PS1 (M146V), tau (P301L)	Murine <i>Thy1</i> (PS1 knockin)	Yes	Yes	Yes	nr	nr	3 Months

nr = not reported; Swe = Swedish mutation; P-tau = phosphorylated tau immunoreactivity.



圖十、以小鼠進行功能性核磁共振攝影



- (a) 投與 0.01 mg 的 Aβ1-40 peptide
- (b) 投與 0.1 mg 的 Aβ1-40 peptide
- (c) 投與 0.01 mg 的 Aβ40-1 reverse peptide
- (d) 投與 0.1 mg 的 Aβ40-1 reverse peptide
- (e) 投與 PBS (對照組)
- (f) 在 hippocampus 的腦血管變化百分比分析圖 (藍線為投與 0.1 mg 的 Aβ1-40 peptide，黑線為投與 PBS，箭頭處為給藥時間點)

圖十一、以小鼠進行腦血管功能性核磁共振攝影分析

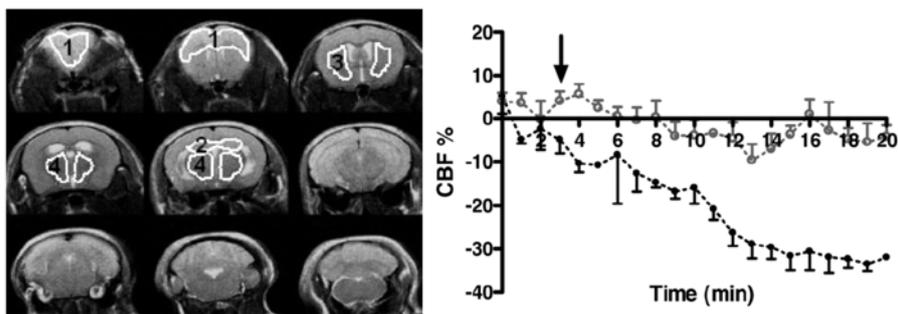


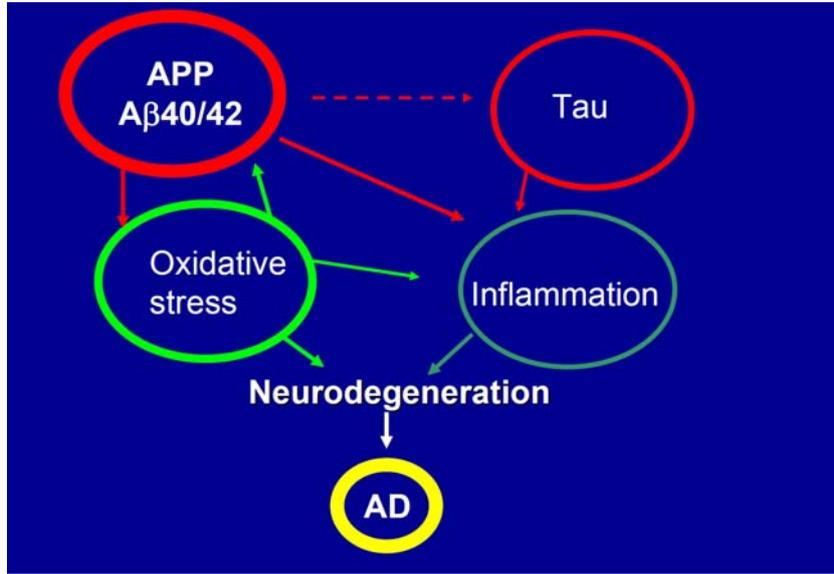
Table 1. Percentage area of underlying ROIs described in Fig. 2 showing decreases in CBV for different doses of Aβ<sub>1-40</sub> and reverse peptide Aβ<sub>40-1</sub> or PBS (mean±S.E.M.)

Anatomical regions	Aβ <sub>1-40</sub> dose		Aβ <sub>40-1</sub> dose		PBS
	0.01 mg	0.1 mg	0.01 mg	0.1 mg	
1. Frontal cortex	18.7±3.2*†	22.4±3.4*†	3.4±0.8	5.1±1.4	2.5±0.5
2. Hippocampus	22.7±4.1**†	40.7±3.8*†	5.0±1.6*	3.6±1.6	0±0
3. Dorsal striatum	14.1±1.7**†	28.5±4.6*†	6.0±2.4	3.0±1.2	1.0±0.4
4. Thalamus	9.3±2.2*‡	39.2±5.9*†	7.2±2.3	5.0±1.5	2.3±0.7

圖十二、以小鼠進行腦部四個不同區域的腦血管功能性核磁共振攝影分析

由於阿茲海默氏症詳細病因仍不清楚而尚無可用來治癒的藥物，故目前核准上市使用的藥物皆係以改善病患認知功能、延緩疾病惡化及緩解行為症狀的藥物。緩解行為症狀的藥物包括抗憂鬱、抗焦慮及抗精神病藥物，以減少行為混亂及維持病患的日常生活品質；而目前通過美國 FDA 核准改善病患認知功能的藥物有二類，一類為乙醯膽鹼酯酶抑制劑（Cholinesterase inhibitors），如 Donepezil（Aricept）及 Rivastigmine（Exelon）等等，另一類則為 N-methyl-D-aspartate 受體拮抗劑（NMDA receptor antagonists），如 Memantine；由於許多研究指出，阿茲海默氏症患者會喪失記憶力的原因之一，就是腦部的神經傳導物質－乙醯膽鹼（Acetylcholine, ACh）大量減少，因此投與乙醯膽鹼酯酶抑制劑抑制乙醯膽鹼的分解，使得腦中的乙醯膽鹼增加，進而達到改善患者記憶力及心智功能的效果；另由於研究指出，Glutamate 在大腦皮質及海馬區神經元（cortical and hippocampal neurons）是一個興奮性神經傳導物質（excitatory neurotransmitter），透過 Glutamate 而過度活化 NMDA 受體會使得中樞神經的神經細胞更易受傷，造成神經細胞的退化，故 NMDA 受體拮抗劑可阻斷 Glutamate 進入而阻斷活化，而達到減緩神經細胞退化的療效。

由阿茲海默氏症各項病因關連圖（圖十三）得知，APP 水解所產生的 A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 及 Tau 蛋白會產生氧化性壓力及發炎反應最終造成阿茲海默氏症，因此治療藥物的開發方向也包含了阻斷這些路徑的藥物，如 Aspirin，非類固醇類抗發炎藥（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs）、單胺氧化酶（Monoamine oxidase）抑制劑、荷爾蒙補充療法（Hormone Replacement Therapy）及抗氧化劑（Antioxidant）等等，表三所列為透過不同致病機轉的各項藥物分類，惟這些治療藥物除了乙醯膽鹼酯酶抑制劑已經過嚴謹的臨床試驗證實其療效外，其他的藥物療效皆仍須待更多的數據確認。



圖十三、阿茲海默症各項病因關連圖

表三、透過不同致病機轉的各項阿茲海默氏症治療藥物分類

致病機轉	治療藥物
Cholinergic deficiency	Cholinesterase inhibitors: 1st generation: Tacrine 2nd generation: Donepezil Galantamine Rivastigmine (patch) Butyrylcholinesterases NGF gene delivery
Oxidative stress	Selegiline $\alpha$ -tocopherol
Amyloid cascade	Statins $A\beta$ vaccination (passive and active therapies) Secretase effectors SALAs
Inflammation	NSAIDs
Excitotoxicity	Memantine
Other	Mediterranean diet

本次公差，收穫頗豐，在第四屆神經退化疾病藥物開發研討會上，除了直接學習及搜集到神經退化疾病藥物開發現況及趨勢，對未來本所在於腦神經退化疾病造影藥物之相關計畫規劃及研發方向皆能有所助益。

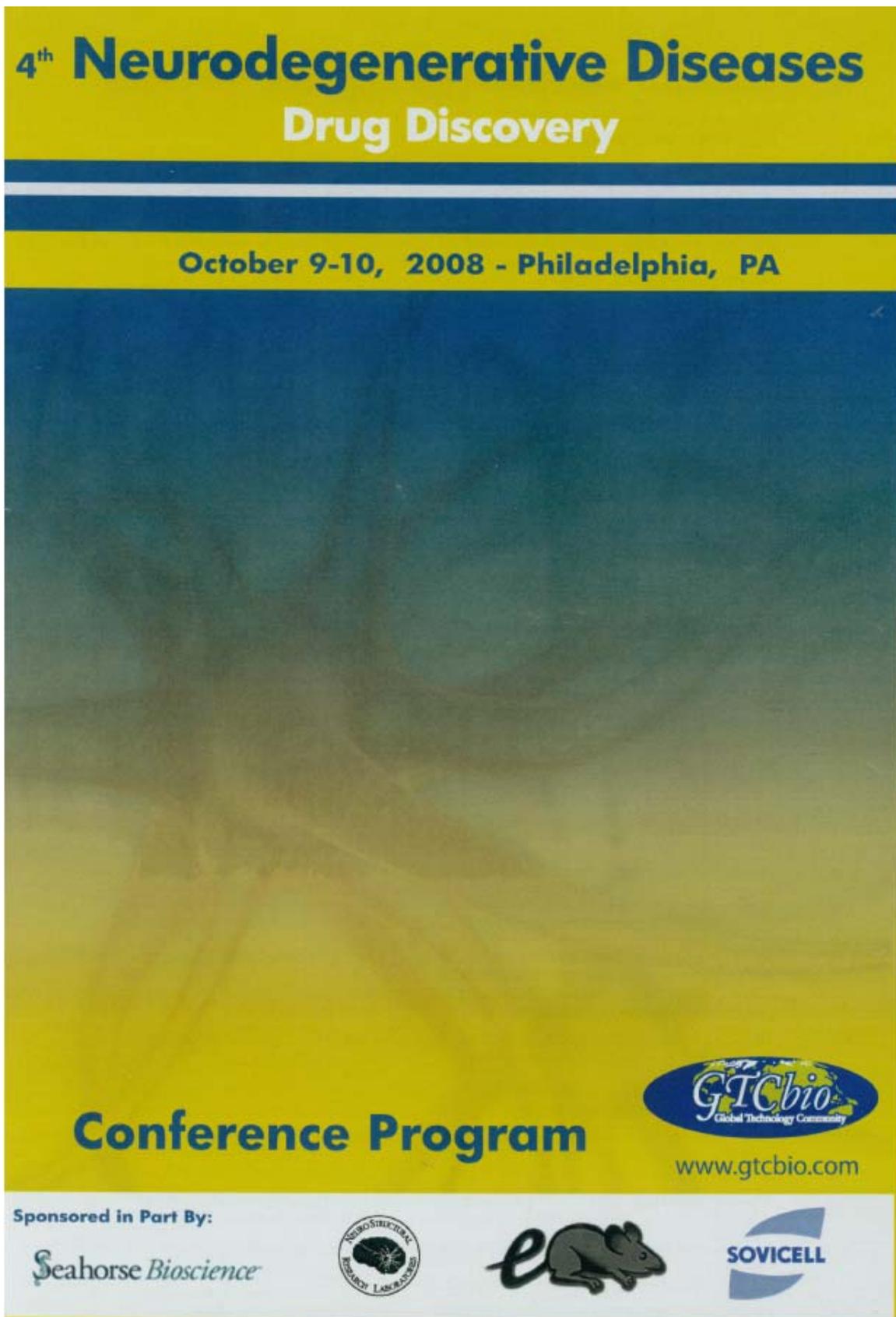
## 四、建議事項

- (一) 美國耶魯大學 PET Center 在國際上於腦神經病變臨床造影研究相當頂尖，本次參訪該 PET Center 初步了解其核心設施及運作管理模式，與本所現有設施及資源相較，職認為在臨床造影藥物之研製硬體設施及資源本所並不遜色，但在與其第一線工作人員接觸時深切地體會到他們對於自己所負責執行工作之認知及自我要求相當地清楚且強烈，對於藥物研製的各項細節皆自我要求確實掌握，而由於主要係產製短半衰期 C-11 標誌藥物（半衰期：20 分鐘）所以從加速器照射→製藥→品管→病患造影的整個流程中，各相關部門的銜接配合也必須相當順暢，才能在一天內生產多批次 C-11 標誌藥物供應臨床造影試驗所需，職認為其工作人員的態度及工作環境的文化養成是本所可進一步學習的地方。
- (二) 美國耶魯大學 PET Center Co-director：Dr. Ding Yu-Shin 期望進一步與本所建立合作研究及技術/人才交流等合作關係，本所宜與其密切聯繫討論相關研發合作議題，建議本所初期應可設法透過諮詢或顧問的方式來建立雙方更密切的合作關係。
- (三) 參加第四屆神經退化疾病藥物開發研討會，會議是以影響層面最廣的阿茲海默氏症為主軸，各國研究人員皆積極探索阿茲海默氏症之各項致病機轉，並由各項致病機轉中找出具有潛力的治療藥物，另早期診斷方法（如核磁共振攝影、FDG/PET 造影及生物標記等）的發展也是阿茲海默氏症研究的重點之一，而在會議中也看到各先進國家皆有系統地進行大規模的臨床試驗，期能建立資料庫，以做為後續治療及藥物療效之參考。由此可知，本所發展診斷方法如核醫藥物或生物標記之方向符合國際潮流，但選定之診斷方法必須考量能具早期診斷及臨床使用便利性等特點，才會具有競爭力；臨床前的動物試驗部份是極具挑戰性的工作，有許多技術瓶頸必須突破，本所應可更積極了解最新研究資訊並嘗試尋找國際上相關領域實驗室之合作及技術交流，以建立研發能量及縮短臨床前試驗之期程；而臨床試驗的部份國內目前仍未見有系統大規模的規劃及進行，此部份本所應可思考如何整合國內醫院對阿茲海默氏症做有系統的臨床造影試驗，建立台灣國人的資料庫，職認為此整合工作本所應在近年內嘗試規劃推動，將有助提昇國內研究及醫療水準。

## 五、附 錄

附錄一、第四屆神經退化疾病藥物開發研討會( Neurodegenerative Diseases  
Drug Discovery Conference ) 議程表

第四屆神經退化疾病藥物開發研討會 ( Neurodegenerative Diseases Drug Discovery Conference )



The image shows the cover of a conference program. The top section is a yellow banner with the text "4<sup>th</sup> Neurodegenerative Diseases Drug Discovery" in blue and white. Below this is a blue banner with the text "October 9-10, 2008 - Philadelphia, PA" in white. The main body of the cover is a large, abstract, textured image in shades of blue and yellow. At the bottom, there is a yellow banner with the text "Conference Program" in blue. To the right of this text is the GTCbio logo, which consists of a blue oval containing the text "GTCbio" and "Global Technology Community" below it. Below the logo is the website address "www.gtcbio.com". At the very bottom, there is a white banner with the text "Sponsored in Part By:" on the left. To the right of this text are four logos: the Seahorse Bioscience logo (a stylized horse head), the NeuroStructural Research Laboratory logo (a circular logo with a brain and the text "NEUROSTRUCTURAL RESEARCH LABORATORY"), the eMory University logo (a stylized mouse), and the SOVICELL logo (a blue and white stylized shape).

**4<sup>th</sup> Neurodegenerative Diseases  
Drug Discovery**

**October 9-10, 2008 - Philadelphia, PA**

**Conference Program**

**GTCbio**  
Global Technology Community

[www.gtcbio.com](http://www.gtcbio.com)

Sponsored in Part By:

*Seahorse Bioscience*

NEUROSTRUCTURAL  
RESEARCH  
LABORATORY

eMory

SOVICELL

第四屆神經退化疾病藥物開發研討會 ( Neurodegenerative Diseases Drug Discovery Conference ) 議程表

<b>Day 1 - Thursday, October 9, 2008</b>	
7:00	<b>Registration &amp; Continental Breakfast</b>
7:55	<b>Welcome and Opening Remarks</b> Santosh R. D'Mello, University of Texas
	<b>[KEYNOTE PRESENTATION]</b>
8:00	<b>Genetic Basis for a New Susceptibility Locus and Drug Target for Alzheimer's Disease</b> Allen D. Roses, Jefferson-Pilot Professor of Neurobiology and Genetics, Professor of Medicine (Neurology); Director, Deane Drug Discovery Institute, Duke Institute for Genome Sciences & Policy
	<b>[KEYNOTE PRESENTATION]</b>
X 8:45	<b>Preventing Progression in Alzheimer's Disease: Do We Have What it Takes?</b> William Z. Potter, M.D., Ph.D., Vice President, Translational Neuroscience, Merck & Co. Inc.
9:30	<b>Networking and Refreshment Break</b>
<b>Session I - Disease Pathogenesis-Based Therapeutic Approaches</b> Moderator: Todd E. Golde, Mayo Clinic	
10:00	<b>Aberrant Phosphorylation as a Pathogenic Mechanism and Drug Target in Alzheimer's Disease</b> Karen E. Duff, Professor, Taub Institute for Alzheimer's Disease Research, Columbia University
10:30	<b>Lipoxygenases as Novel Enzymatic Pathways in AD Pathogenesis</b> Domenico Pratico, Associate Professor, Pharmacology, Temple University
11:00	<b>Selective Targeting of Ab42 with Small Molecules and Ab Amyloid with Recombinant Antibodies as Potential Therapies for Alzheimer's Disease</b> Todd E. Golde, M.D., Ph.D., Chair, Professor and Consultant, Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville
X 11:30	<b>Therapeutic Strategies for Improving Synaptic Function in Alzheimer's Disease</b> William J. Ray, Senior Research Fellow, Merck & Co., Inc.
12:00	<b>Lunch</b>
<b>Session II - Preclinical Models of Neurodegenerative Disease</b> Moderator: Donna Barten, Bristol-Myers Squibb	
X 1:00	<b>Microtubule Stabilization as a Drug Therapy for Alzheimer's Disease</b> Donna M. Barten, Ph.D., Principal Scientist, Neuroscience Drug Discovery, Bristol-Myers Squibb
1:30	<b>Disease Modifying Therapies for Parkinson's Disease: Which Animal Models, When and Why?</b> Jonathan Brotchie, Senior Scientist, University Health Network, Toronto Western Research Institute
2:00	<b>Preclinical Imaging in Alzheimer's Disease Models: Promise and Challenges</b> Feng Luo, M.D., Ph.D., Senior Scientist, Experimental Imaging, Abbott Laboratories
2:30	<b>Refreshment Break and Networking</b>
X 3:00	<b>Astrocyte-Derived Toxicity Kills Motor Neuron in An ALS Model: A Mechanism of Potential Pathogenic and Therapeutic Significance</b> Diane B. Re, Associate Research Scientist, Center for Parkinson's Disease & Other Movement Disorders, Columbia University Medical Center
3:30	<b>TRANSIL Brain Absorption: A Novel Hybrid Model for Predicting CNS Penetration</b> Hinnerk Boriss, Ph.D., CEO, Sovicell GmbH
<b>Session III - Target Validation and Translational Medicine</b> Moderator: Santosh R. D'Mello, University of Texas	
X 4:00	<b>Cognition Enhancers &amp; Disease Modifiers for Alzheimer's Disease - Three Promising Approaches and their Current Status</b> Gerhard Koenig, Ph.D., Chief Scientific Officer, EnVivo Pharmaceuticals
4:30	<b>3' Substituted Indolones and 1, 4- Benzoxazines as Novel Neuroprotective Drugs</b> Santosh R. D'Mello, Ph.D., Professor of Molecular and Cell Biology, University of Texas
5:00	<b>The Value of Automated Cognitive Testing in Developing Treatments for Neurodegenerative Diseases</b> Brian K. Saxby, Head of Science, Cognitive Drug Research Ltd.
X 5:30	<b>A<math>\beta</math> Immunotherapy: Translation of Preclinical Biomarkers into the Clinic</b> Ronald B. DeMattos, Ph.D., Research Advisor, Neuroscience Division, Lilly Research Laboratories
6:00	<b>Networking Reception</b>

## Day 2 - Friday, October 10, 2008

7:30 **Continental Breakfast**

**Session IV - Novel Technologies in Drug Delivery & Distribution**  
Moderator: Gregory R. Stewart, Medtronic Neuromodulation

8:00 **AAV-IGF-1 Delivery to the CNS as a Possible Treatment for ALS**  
Layma Shihabuddin, Scientific Director, Head of Neuroscience, Genzyme

8:30 **Targeted Drug Delivery to the CNS: To the Brain and Beyond!**  
Gregory R. Stewart, Ph.D., Director, CNS Drug Therapy R&D, Medtronic Neuromodulation

× 9:00 **Cell Therapy for Neurorestoration Following Stroke**  
Klaudyne Hong, Ph.D., Team Leader & Principal Scientist, Johnson & Johnson Ethicon, Inc.

9:30 **Refreshment Break and Networking**

**Session V - Tools, Reagents, and Assay Development**  
Moderator: Santosh R. D'Mello, University of Texas

× 10:00 **Huntington's Disease: Target Validation and Therapeutics**  
Lisa M. Ellerby, Associate Professor, Buck Institute for Age Research

10:30 **A Discovery Tool for Measuring Mitochondrial Function in Primary Neurons: A New Window on Metabolism**  
David Ferrick, Chief Scientific Officer, Seahorse Biosciences

× 11:00 **Translating Novel Cognition Targets to Clinical Results: Targets, Models and Clinical Test Batteries**  
David A. Lowe, Ph.D., Chief Scientific Officer, Memory Pharmaceuticals Corp.

**Oral Presentations from Outstanding Abstracts**

× 11:30 **Transgenic Mice Overexpressing APP Intracellular Domain (AICD) Recapitulate Pathological Features of Alzheimer's Disease**  
Sanjay W. Pimplikar, Department of Neurosciences, Lerner Research Institute

> 11:40 **Interpretation of the Fibrils Formation of Peptide Sequences. Relevance for the Beta-Amyloid Peptide Involved in Alzheimer's Disease**  
Luciana Malavolta, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein

✓ 11:50 **High-Dose Cyclophosphamide for Moderate to Severe Refractory Multiple Sclerosis**  
Douglas Gladstone, Stony Brook University Hospital

12:00 **Lunch**

× 1:00 **Obesity Related Leptin as a Novel Therapy for Alzheimer's Disease**  
Nikolaos Tezapsidis, Ph.D., President and CEO, Neurotez, Inc.

1:30 **Regulation of Gamma-Secretase**  
Yueming Li, Professor, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

× 2:00 **Tau Target Identification and Validation Efforts for Treatment of Alzheimer's Disease**  
Carol D. Hicks, Ph.D., Senior Principal Scientist, Neuroscience Biology, Pfizer R&D

2:30 **Conference Concludes**

### UPCOMING CONFERENCES

4th Modern Drug Discovery & Development (M3D)	San Diego, CA	10/15 - 10/17/2008
Advances in Stem Cell Discoveries	San Francisco, CA	10/27 - 10/28/2008
4th Metabolic Disease World Summit	Boston, MA	11/06 - 11/07/2008
6th Vaccines: All Things Considered	Washington DC	11/13 - 11/14/2008
CNS Diseases, Partnering, Licensing & Deal-making	Boston, MA	12/01 - 12/02/2008
Oncology Biomarkers	Miami, FL	01/19 - 01/20/2009
7th Cytokines and Inflammation	San Diego, CA	01/29 - 01/30/2009
6th Cancer Drugs Research & Development	Philadelphia, PA	02/19 - 02/20/2009
6th Anti-infectives Partnering & Deal-making summit	Boston, MA	03/05 - 03/06/2009